

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Doptelet 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg avatrombopaga u obliku avatrombopagmaleata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120,8 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Svijetložuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta veličine 7,6 mm s utisnutom oznakom „AVA” s jedne i „20” s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Doptelet je indiciran za liječenje teške trombocitopenije u odraslih bolesnika s kroničnom bolešću jetre koji će biti podvrgnuti invazivnom postupku.

Doptelet je indiciran za liječenje primarne kronične imunosne trombocitopenije (ITP) u odraslih bolesnika u kojih je bolest refraktorna na druge terapije (npr. kortikosteroide, imunoglobuline).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju hematoloških bolesti. Doptelet treba uzimati svaki dan u isto vrijeme (npr. ujutro ili navečer), s hranom, čak i kad se doza uzima rjeđe od jednom dnevno.

Kronična bolest jetre

Prije primjene terapije Dopteletom kao i na sam dan invazivnog postupka potrebno je provjeriti broj trombocita kako biste osigurali da je porast trombocita odgovarajući, i da ne postoji neočekivano visok porast razine trombocita u populaciji bolesnika navedenoj u dijelu 4.4 i 4.5.

Preporučena dnevna doza avatrombopaga temelji se na broju trombocita u bolesnika (vidjeti Tablicu 1). Doziranje treba započeti 10 do 13 dana prije planiranog postupka. Bolesnik se treba podvrgnuti postupku 5. do 8. dan nakon zadnje doze avatrombopaga.

Tablica 1: Preporučena dnevna doza avatrombopaga

Broj trombocita ($\times 10^9/L$)	Doza koju treba uzimati jedanput dnevno	Trajanje doziranja
< 40	60 mg (tri tablete od 20 mg)	5 dana
≥ 40 do < 50	40 mg (dvije tablete od 20 mg)	5 dana

Trajanje liječenja

Zbog ograničenih podataka, avatrombopag se ne smije uzimati duže od 5 dana.

Propuštene doze

Ako se doza propusti, treba je uzeti čim prije. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena. Sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.

Kronična imunosna trombocitopenija

Primjenite najnižu dozu lijeka Doptelet kojom je moguće postići i održavati broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$, potrebnu za smanjenje rizika od krvarenja. Nemojte primjenjivati avatrombopag za normalizaciju broja trombocita. U kliničkim se ispitivanjima broj trombocita uglavnom povećao unutar 1 tjedna od početka primjene avatrombopaga i smanjio unutar 1 do 2 tjedna od prestanka primjene.

Početni režim doziranja

Preporučena početna doza lijeka Doptelet je 20 mg (1 tableta) jednom dnevno, s hranom.

Praćenje i prilagodba doze

Nakon što se započne s terapijom, broj trombocita treba procjenjivati najmanje jedanput tjedno dok se ne ustali na vrijednost $\geq 50 \times 10^9/L$ i $\leq 150 \times 10^9/L$. U bolesnika koji avatrombopag primaju samo jednom ili dvaput tjedno, prvih tjedana terapije broj trombocita treba pratiti dvaput tjedno. Broj trombocita treba pratiti dvaput tjedno i nakon prilagodbe doze tijekom liječenja.

Zbog mogućeg rizika od porasta broja trombocita iznad $400 \times 10^9/L$ tijekom prvih tjedana liječenja, bolesnike treba pažljivo pratiti radi eventualnih znakova i simptoma trombocitoze. Nakon što se postigne stabilan broj trombocita, njihov broj potrebno je procijeniti najmanje jednom mjesečno. Poslije prestanka primjene avatrombopaga, broj trombocita treba određivati svakog tjedna tijekom najmanje 4 tjedna.

Prilagodbe doze (vidjeti tablicu 2 i tablicu 3) temelje se na odgovoru broja trombocita. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 40 mg (2 tablete).

Tablica 2: Prilagodba doze avatrombopaga u bolesnika s primarnom kroničnom imunom trombocitopenijom

Broj trombocita (x 10 ⁹ /L)	Prilagodba doze ili postupak
< 50 nakon najmanje 2 tjedna liječenja avatrombopagom	<ul style="list-style-type: none"> • povisiti dozu za <i>jednu razinu</i> prema tablici 3 • pričekati 2 tjedna kako bi se procijenili učinci ovog režima i eventualne kasnije prilagodbe doze
> 150 i ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> • sniziti dozu za <i>jednu razinu</i> prema tablici 3 • pričekati 2 tjedna kako bi se procijenili učinci ovog režima i eventualne kasnije prilagodbe doze
> 250	<ul style="list-style-type: none"> • prekinuti primjenu avatrombopaga • povećati učestalost praćenja broja trombocita na dvaput tjedno • kad broj trombocita bude manji od 100 x 10⁹/L, ponovno započeti terapiju dozom sniženom za <i>jednu razinu</i> prema tablici 3
< 50 nakon 4 tjedna primjene avatrombopaga u dozi od 40 mg jednom dnevno	<ul style="list-style-type: none"> • prekinuti primjenu avatrombopaga
> 250 nakon 2 tjedna primjene avatrombopaga u dozi od 20 mg tjedno	<ul style="list-style-type: none"> • prekinuti primjenu avatrombopaga.

Tablica 3: Razine doze avatrombopaga za titraciju u bolesnika s primarnom kroničnom imunom trombocitopenijom

Doza [‡]	Razina doze
40 mg jednom dnevno	6
40 mg triput tjedno / 20 mg preostala četiri dana u tjednu	5
20 mg jednom dnevno*	4
20 mg triput tjedno	3
20 mg dvaput tjedno / 40 mg jednom tjedno	2
20 mg jednom tjedno	1

*Početni režim doziranja za sve bolesnike *osim* onih koji uzimaju *umjerene ili jake dvojne induktore ili umjerene ili jake dvojne inhibitore* CYP2C9 i CYP3A4/5 ili samog CYP2C9.

[‡] Bolesnici koji uzimaju avatrombopag rjeđe od jednom dnevno moraju uzimati lijek jednako kroz sve tjedne, prema točno određenom rasporedu.

Razina doze 3: tri neuzastopna dana tjedno, npr. ponedjeljkom, srijedom i petkom

Razina doze 2: dva neuzastopna dana tjedno, npr. ponedjeljkom i petkom

Razina doze 1: istog dana svakog tjedna, npr. ponedjeljkom

U slučaju da propuste dozu, bolesnici trebaju uzeti propuštenu dozu avatrombopaga čim se sjete. Bolesnici ne smiju uzeti dvije doze istodobno kako bi nadoknadili propuštenu dozu nego trebaju uzeti sljedeću dozu prema trenutnom rasporedu uzimanja.

Avatrombopag se smije primjenjivati uz druge lijekove za ITP. Kad se avatrombopag kombinira s drugim lijekovima za liječenje primarnog ITP-a, treba pratiti broj trombocita kako bi se izbjegle vrijednosti izvan preporučenog raspona i odredilo je li potrebno sniženje doze nekog od lijekova.

Prekid primjene

Prekinite primjenu avatrombopaga ako se nakon 4 tjedna primjene maksimalne doze od 40 mg jednom dnevno broj trombocita ne poveća na $\geq 50 \times 10^9/L$. Primjenu lijeka Doptelet prekinite ako nakon 2 tjedna primjene doze od 20 mg jednom tjedno broj trombocita bude veći od $250 \times 10^9/L$.

Preporučeno doziranje uz istodobnu primjenu umjerenih ili jakih dvojnih induktora ili inhibitora CYP2C9 i CYP3A4/5 ili samog CYP2C9 u bolesnika s kroničnom imunosnom trombocitopenijom
Preporučene početne doze avatrombopaga u bolesnika s kroničnom imunosnom trombocitopenijom koji istodobno primaju druge lijekove sažeto su prikazane u tablici 4.

Tablica 4: Preporučena početna doza avatrombopaga za bolesnike s primarnom kroničnom imunosnom trombocitopenijom na temelju istodobno primjenjivanih lijekova

Istodobno primjenjivani lijekovi	Preporučena početna doza
Umjereni ili jaki dvojni inhibitori CYP2C9 i CYP3A4/5 ili samog CYP2C9 (npr. flukonazol)	20 mg (1 tableta) triput tjedno
Umjereni ili jaki dvojni induktori CYP2C9 i CYP3A4/5 ili samog CYP2C9 (npr. rifampicin, enzalutamid)	40 mg (2 tablete) jednom dnevno

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu potrebne prilagodbe doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Avatrombopag se ne izlučuje putem bubrega, pa nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Avatrombopag nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh A) do umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem jetre.

Zbog ograničenosti dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti avatrombopaga u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C, MELD (engl. *Model for End-Stage Liver Disease*) vrijednost > 24) nisu utvrđene (vidjeti dio 4.4). Kod ovih se bolesnika ne očekuju prilagodbe doze. Terapiju avatrombopagom u bolesnika s teškim oštećenjem jetre smije se započeti samo ako je očekivana korist veća od očekivanih rizika (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Komorbiditet

Zbog nepostojanja ili ograničenosti dostupnih podataka, sigurnost i djelotvornost avatrombopaga nisu ustanovljene u odraslih bolesnika s kroničnim ITP-om i virusom humane imunodeficijencije [HIV], virusom hepatitisa C [HCV] ili ispitanika s poznatom dijagnozom sistemskog eritemskog lupusa, akutnog hepatitisa, aktivnog kroničnog hepatitisa, ciroze, limfoproliferativne bolesti, mijeloproliferativnih bolesti, leukemije, mijelodisplazije (MDS), istodobne zloćudne bolesti i značajne kardiovaskularne bolesti (npr. kongestivno zatajenje srca III./IV. stupnja, fibrilacija atriya, stanje nakon ugradnje koronarne prenosnice ili postavljanja stenta).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost avatrombopaga u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Polimorfizmi CYP2C9 povezani s gubitkom funkcije

Izloženost avatrombopagu može biti veća u bolesnika s CYP2C9*2 i CYP2C9*3 polimorfizmima povezanim s gubitkom funkcije. U zdravih ispitanika (n = 2) koji su bili homozigoti za ove mutacije (spori metabolizatori) izloženost je bila približno dvostruko veća od izloženosti u ispitanika s divljim tipom CYP2C9.

Način primjene

Doptelet je namijenjen za peroralnu primjenu, a tablete treba uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na avatrombopag ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trombotski/tromboembolijski događaji

U bolesnika s kroničnom bolešću jetre poznat je povećan rizik od tromboembolijskih događaja. Tromboza portalne vene je prijavljena s većom učestalošću u bolesnika s kroničnom bolešću jetre čiji je broj trombocita bio $> 200 \times 10^9/L$, a koji su primali agoniste receptora tromboetina (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s kroničnom imunosnom trombocitopenijom tromboembolijske događaje (arterijske ili venske) imalo je 7% (9/128) bolesnika koji su primali avatrombopag (vidjeti dio 4.8).

Doptelet nije ispitivan u bolesnika s prethodnim tromboembolijskim događajima. Uzmite u obzir moguće povećanje rizika od tromboze kod primjene Dopteleta u bolesnika s poznatim faktorima rizika za tromboemboliju, uključujući između ostalog i genski uvjetovana protrombotska stanja (faktor V Leiden, protrombin 20210A, deficijencija antitrombina ili deficijencija proteina C ili S), uznapredovalu dob, dugotrajnu imobilizaciju, zloćudne bolesti, kontraceptive i hormonsku nadomjesnu terapiju, kirurški zahvat / traumu, pretilost i pušenje cigareta. Doptelet se ne smije primjenjivati u bolesnika s kroničnom bolešću jetre ili kroničnom imunosnom trombocitopenijom kao pokušaj normaliziranja broja trombocita.

Produljenje QTc intervala uz istodobnu primjenu drugih lijekova

Pri izloženosti sličnoj onoj koja se postiže dozama od 40 mg i 60 mg Doptelet nije produljio QT interval u klinički značajnoj mjeri. Na temelju analize objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s kroničnom bolešću jetre, uz režim najviših preporučenih terapijskih doza ne očekuju se učinci na srednju vrijednost produljenja QTc > 20 ms. Međutim, potreban je oprez kad se Doptelet primjenjuje istodobno s umjerenim ili jakim dvojnim inhibitorima CYP3A4/5 i CYP2C9 ili s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP2C9 jer ovi lijekovi mogu povećati izloženost avatrombopagu. Oprez je nužan i u bolesnika s polimorfizmima CYP2C9 povezanim s gubitkom funkcije jer u njih također može doći do povećane izloženosti avatrombopagu.

Ponovna pojava trombocitopenije i krvarenja nakon prestanka liječenja bolesnika s kroničnom imunosnom trombocitopenijom

Nakon prestanka liječenja avatrombopagom u bolesnika s ITP-om vjerojatno će ponovno doći do trombocitopenije. Kad se prekine primjena avatrombopaga, u većine se bolesnika broj trombocita vrati na početne razine unutar 2 tjedna, što povećava rizik od krvarenja, a u nekim slučajevima može i dovesti do krvarenja. Rizik od krvarenja povećan je ako se liječenje avatrombopagom prekine uz istodobnu primjenu antikoagulanasa ili antitrombocitnih lijekova. Bolesnike treba pažljivo pratiti radi smanjenja broja trombocita te pomoću lijekova izbjeći krvarenje nakon prestanka liječenja avatrombopagom. Ako se liječenje avatrombopagom prekine, preporučuje se ponovno započeti s liječenjem ITP-a u skladu s trenutnim smjernicama za liječenje. Dodatne metode liječenja mogu uključivati prekid primjene antikoagulantne i/ili antitrombocitne terapije, reverziju antikoagulacije ili transfuziju trombocita.

Povećano stvaranje retikulina u koštanoj srži

Vjeruje se da je povećano stvaranje retikulina u koštanoj srži posljedica stimulacije tromboetinskih (TPO) receptora zbog koje dolazi do povećanja broja megakariocita u koštanoj srži, a oni zatim mogu oslobađati citokine. Na povećanu količinu retikulina mogu upućivati morfološke promjene stanica periferne krvi, a može se otkriti i biopsijom koštane srži. Stoga se prije i tijekom liječenja avatrombopagom preporučuje učiniti pretrage kojima se otkrivaju morfološke abnormalnosti stanica, razmaz periferne krvi i kompletnu krvnu sliku (KKS).

Ako se u bolesnika opazi gubitak djelotvornosti i abnormalan nalaz razmaza periferne krvi, treba prekinuti primjenu avatrombopaga, provesti fizikalni pregled te razmotriti biopsiju koštane srži uz odgovarajuće bojenje za retikulin. Ako je dostupan nalaz prethodne biopsije koštane srži potrebno je usporediti nalaze. Ako je djelotvornost održana, a u bolesnika se opazi abnormalan nalaz razmaza periferne krvi, liječnik treba donijeti odgovarajuću kliničku prosudbu, uzimajući u obzir mogućnost biopsije koštane srži, te je potrebno ponovno procijeniti omjer rizika i koristi avatrombopaga te druge mogućnosti liječenja ITP-a.

Progresija postojećeg mijelodisplastičnog sindroma (MDS)

Učinkovitost i sigurnost Dopteleta u liječenju trombocitopenije uzrokovane MDS-om nisu ustanovljene. Doptelet se ne smije primjenjivati za liječenje trombocitopenije uzrokovane MDS-om izvan kliničkih ispitivanja.

Postoji teoretski problem da bi agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-R) mogli stimulirati progresiju postojećih hematoloških zloćudnih bolesti poput MDS-a. Agonisti TPO-R-a su faktori rasta koji dovode do umnažanja progenitorskih trombopoetskih stanica, njihove diferencijacije i stvaranja trombocita. TPO-R je pretežno izražen na površini stanica mijeloidne loze. Postoji zabrinutost da bi agonisti TPO-R-a mogli stimulirati progresiju postojećih hematopoetskih zloćudnih bolesti poput MDS-a

Dijagnoza ITP-a u odraslih i starijih bolesnika mora biti potvrđena isključivanjem drugih kliničkih stanja koja se manifestiraju trombocitopenijom, a osobito se mora isključiti dijagnoza MDS-a. U bolesnika sa sistemskim simptomima ili abnormalnim znakovima poput povećanog broja blasta u perifernoj krvi, a osobito onih starijih od 60 godina, treba razmotriti postupke aspiracije i biopsije koštane srži tijekom trajanja bolesti i liječenja.

Teško oštećenje funkcije jetre

Podaci o uporabi avatrombopaga u bolesnika s teškim (Child-Pugh C, MELD vrijednost > 24) oštećenjem jetre su ograničeni. Terapiju avatrombopagom u takvih bolesnika treba započeti samo ako je očekivana korist veća od očekivanih rizika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre trebaju imati medicinsku skrb u skladu s kliničkom praksom tako da se pomno prate rani znakovi pogoršanja ili nove pojave jetrene encefalopatije, ascitesa i tendencije tromboze ili krvarenja praćenjem testova funkcije jetre, testova za procjenu koagulacije i putem snimanja portalne vaskulature po potrebi.

U bolesnika s bolešću jetre stupnja Child-Pugh C koji uzimaju avatrombopag prije invazivnog postupka, treba na dan postupka provjeriti prisutnost neočekivano visokog porasta broja trombocita.

Primjena u bolesnika s kroničnom bolešću jetre koji se podvrgavaju invazivnim postupcima

Cilj liječenja Dopteletom je povećanje broja trombocita. Iako će profil koristi i rizika za postupke koji nisu bili posebno uključeni u klinička ispitivanja vjerojatno biti usporediv, djelotvornost i sigurnost avatrombopaga nisu utvrđene u većim kirurškim zahvatima poput laparotomije, torakotomije, otvorene operacije srca, kraniotomije ili uklanjanja organa.

Ponovljeno liječenje u bolesnika s kroničnom bolešću jetre koji se podvrgavaju invazivnim postupcima

Podaci o uporabi avatrombopaga u bolesnika koji su mu već bili izloženi su ograničeni.

Istodobna primjena s pripravcima interferona

Poznato je da pripravci interferona smanjuju broj trombocita, pa to treba uzeti u obzir kod istodobne primjene avatrombopaga s pripravcima interferona.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pgp inhibitori

Istodobna primjena avatrombopaga s Pgp inhibitorima dovela je do promjena u izloženosti koje nisu bili klinički značajne. Ne preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Inhibitori CYP3A4/5 i CYP2C9

Istodobna primjena avatrombopaga s umjerenim ili jakim dvojnim inhibitorima CYP3A4/5 i CYP2C9 (npr. flukonazolom) povećava izloženost avatrombopagu. Očekuje se da će istodobna primjena avatrombopaga s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP2C9 povećati izloženost avatrombopagu.

Kronična bolest jetre

Ne očekuje se kako će povećanje izloženosti avatrombopagu imati klinički značajan učinak na broj trombocita jer liječenje traje pet dana, pa se ne preporučuje prilagodba doze. Međutim, u tih bolesnika na dan postupka treba provjeriti je li se pojavio neočekivano visok porast broja trombocita (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Kronična imunosna trombocitopenija

Početnu dozu avatrombopaga treba sniziti kad se primjenjuje istodobno s umjerenim ili jakim dvojnim inhibitorom CYP2C9 i CYP3A4/5 (vidjeti tablicu 4 i dio 4.2). Snižavanje početne doze potrebno je razmotriti i u bolesnika koji primaju umjeren ili jak inhibitor CYP2C9.

U bolesnika koji počinju uzimati umjerene ili jake dvojne inhibitore CYP2C9 i CYP3A4/5 ili umjerene ili jake inhibitore CYP2C9 dok primaju avatrombopag treba pratiti broj trombocita i prema potrebi prilagoditi dozu avatrombopaga (vidjeti tablicu 2, tablicu 3 i dio 4.2).

Induktori CYP3A4/5 i CYP2C9

Istodobna primjena umjerenih ili jakih dvojnih induktora CYP3A4/5 i CYP2C9 (npr. rifampicina, enzalutamida) smanjuje izloženost avatrombopagu i može dovesti do smanjenja učinka na broj trombocita. Očekuje se da će istodobna primjena avatrombopaga s umjerenim ili jakim induktorima CYP2C9 smanjiti izloženost avatrombopagu.

Kronična bolest jetre

Ne očekuje se da će smanjena izloženost avatrombopagu imati klinički značajan učinak na broj trombocita jer liječenje traje 5 dana. Prilagodba doze se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Kronična imunosna trombocitopenija

Preporučenu početnu dozu Dopteleta treba povišiti kad se primjenjuje istodobno s umjerenim ili jakim dvojnim induktorom CYP2C9 i CYP3A4/5 (vidjeti tablicu 4 i dio 4.2). Povišavanje početne doze potrebno je razmotriti i u bolesnika koji primaju umjeren ili jak induktor CYP2C9.

U bolesnika koji počinju uzimati umjerene ili jake dvojne induktore CYP2C9 i CYP3A4/5 ili umjerene ili jake induktore CYP2C9 dok primaju avatrombopag treba pratiti broj trombocita i prema potrebi prilagoditi dozu (vidjeti tablicu 2, tablicu 3 i dio 4.2).

Lijekovi za liječenje ITP-a

Među lijekovima koji su se primjenjivali u liječenju ITP-a u kombinaciji s avatrombopagom u kliničkim ispitivanjima bili su kortikosteroidi, danazol, dapson i intravenski imunoglobulin (i.v.Ig). Kad se avatrombopag kombinira s drugim lijekovima za liječenje ITP-a potrebno je pratiti broj trombocita kako bi se izbjegao broj trombocita izvan preporučenog raspona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni avatrombopaga u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidi dio 5.3). Ne preporučuje se primjena Dopteleta tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti avatrombopaga u majčinu mlijeku, učincima na dojeno dijete ni učincima na stvaranje mlijeka. Nije poznato izlučuje li se avatrombopag ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Avatrombopag je bio prisutan u mlijeku štakora, vidjeti dio 5.3. Ne može se isključiti rizik za dijete koje se doji. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Dopteletom, uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Učinak avatrombopaga na plodnost u ljudi nije ustanovljen, no rizik se ne može isključiti. U ispitivanjima na životinjama avatrombopag nije imao učinka na plodnost u muškaraca i žena, kao ni na ranu embriogenezu u štakora (vidi dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Doptelet ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kronična bolest jetre

Sigurnost avatrombopaga je procijenjena u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja, ADAPT-1 i ADAPT-2, u kojima je 430 bolesnika s kroničnom bolešću jetre i trombocitopenijom uzimalo ili avatrombopag (n = 274) ili placebo (n = 156) te imalo 1 sigurnosnu procjenu nakon uzimanja.

Kronična imunosna trombocitopenija

Sigurnost primjene avatrombopaga ocijenjena je u tri kontrolirana ispitivanja i jednom nekontroliranom ispitivanju u koja je uključen 161 bolesnik s kroničnom imunosnom trombocitopenijom. Objedinjeni podaci o sigurnosti primjene iz ova četiri klinička ispitivanja uključuju 128 bolesnika s medijanom trajanja izloženosti avatrombopagu od 29 tjedana.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su klasificirane prema preporučenom pojmu i klasifikaciji organskih sustava te po učestalosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje

često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Ispitivana populacija s kroničnom bolešću jetre

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija*)	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost
Krvožilni poremećaji		Tromboza portalne vene	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u kostima Bol u mišićima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Pireksija	

* Medicinski rječnik za regulatorne poslove (MedDRA) verzija 19.1.

Ispitivana populacija s kroničnom primarnom imunosnom trombocitopenijom

Klasifikacija organskih sustava MedDRA terminologija*	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	manje često	furunkul, septički tromboflebitis, infekcija gornjih dišnih puteva
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	mijelofibroza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	trombocitopenija, anemija, splenomegalija
	manje često	leukocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hiperlipidemija, smanjen apetit
	manje često	dehidracija, hipertrigliceridemija, pojačan apetit, nedostatak željeza
Psihijatrijski poremećaji	manje često	promjene raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica, nelagoda u glavi, migrena, parestezija
	manje često	cerebrovaskularni inzult, kognitivni poremećaj, disgeuzija, hipoestezija, senzorički poremećaj, tranzitorna ishemijska ataka
Poremećaji oka	manje često	abnormalan osjećaj u oku, nadražaj oka, svrbež oka, oticanje oka, pojačano suzenje, nelagoda u očima, fotofobija, okluzija retinalne arterije, zamućen vid, oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	manje često	bol u uhu, hiperakuzija
Srčani poremećaji	manje često	infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija
	manje često	duboka venska tromboza, tromboza jugularne vene, vazokonstrikcija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	često	epistaksa, dispneja
	manje često	hemoptiza, kongestija nosa, plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, proljev, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, flatulencija
	manje često	nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, bol u donjem dijelu abdomena, anorektalni varikoziteti, konstipacija, podrigivanje, gastroezofagealna refluksna bolest, glosodinija, hemoroidi, oralna parestezija, otečen jezik, poremećaj jezika

Klasifikacija organskih sustava MedDRA terminologija*	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji jetre i žuči	manje često	tromboza portalne vene
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, akne, petehije, pruritis
	manje često	alopecija, suha koža, ekhimoze, hiperhidroza, poremećaj pigmentacije, pruritični osip, krvarenje u kožu, nadražaj kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	artralgija, bol u leđima, bol u ekstremitetu, mialgija, mišićno-koštani bol
	manje često	artropatija, nelagoda u udovima, mišićni grčevi, mišićna slabost, mišićno-koštana bol prsnog koša
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	menoragija, bolnost bradavica
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
	često	astenija
	manje često	nelagoda u prsnom košu, glad, bol, periferno oticanje
Pretrage	često	povišena glukoza u krvi, povećan broj trombocita, snižena glukoza u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, smanjen broj trombocita u krvi, povišena alanin aminotransferaza, povišen gastrin u krvi
	manje često	povišena aspartat aminotransferaza, povišen krvni tlak, nepravilan rad srca, povišeni jetreni enzimi

* Medicinski rječnik za regulatorne poslove (MedDRA) verzija 19.1.

Opis odabranih nuspojava

Tromboembolijski događaji

U kliničkim ispitivanjima ADAPT-1 i ADAPT-2 u bolesnika s trombocitopenijom i kroničnom bolešću jetre došlo je do pojave 1 događaja tromboze portalne vene u jednog bolesnika (n = 1/430), koji je prijavljen 14 dana nakon završetka liječenja Dopteletom. Procijenjeno je da ta nuspojava nije ozbiljna.

U objedinjenim podacima četiri klinička ispitivanja u bolesnika s kroničnom imunosnom trombocitopenijom, tromboembolijski događaji bili su opaženi u njih 7% (9/128). Jedini tromboembolijski događaj koji se dogodio u više od 1 pojedinog bolesnika bio je cerebrovaskularni inzult, do kojeg je došlo u 1,6% (2/128) bolesnika.

Trombocitopenija nakon prestanka liječenja bolesnika s kroničnom imunosnom trombocitopenijom

U objedinjenim podacima 4 klinička ispitivanja u bolesnika s kroničnom imunosnom trombocitopenijom, nakon prestanka liječenja opažena su prolazna smanjenja broja trombocita na razine niže od početnih u 8,6% (11/128) bolesnika liječenih avatrombopagom.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući svrbež, osip, oticanje lica i jezika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog antidota za predoziranje avatrombopagom. Ako dođe do predoziranja ili sumnje na predoziranje, uzimanje Dopteleta treba prekinuti, a broj trombocita treba pažljivo pratiti, jer je povećanje broja trombocita ovisno o dozi avatrombopaga.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici, ostali sistemski hemostatici, ATK oznaka: B02BX08

Mehanizam djelovanja

Avatrombopag je peroralno aktivan agonist receptora trombopoetina (TPO), male molekularne mase, koji potiče proliferaciju i diferencijaciju megakariocita iz progenitorskih stanica koštane srži i koji uzrokuje povećanu proizvodnju trombocita. Avatrombopag se ne natječe s TPO-om u vezivanju na receptor TPO-a i ima aditivni učinak djelovanju TPO-a na proizvodnju trombocita.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja kod kronične bolesti jetre

Djelotvornost i sigurnost avatrombopaga u liječenju odraslih bolesnika s kroničnom bolešću jetre i brojem trombocita $< 50 \times 10^9/L$ koji će biti podvrgnuti nekom invazivnom postupku ispitivane su u 2 jednako dizajnirana multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 (ADAPT-1 i ADAPT-2). U svakom su ispitivanju bolesnici bili svrstani u skupinu s niskom početnom vrijednošću broja trombocita ($< 40 \times 10^9/L$) ili u skupinu s visokom početnom vrijednošću broja trombocita (≥ 40 do $< 50 \times 10^9/L$) na temelju njihove početne vrijednosti broja trombocita. Bolesnici su zatim bili randomizirani u omjeru 2:1 na avatrombopag ili na placebo.

Bolesnici s niskom početnom vrijednošću broja trombocita su primali 60 mg avatrombopaga ili odgovarajuću dozu placeba jednom dnevno tijekom 5 dana, a bolesnici s visokom početnom vrijednošću broja trombocita 40 mg avatrombopaga ili odgovarajuću dozu placeba jednom dnevno tijekom 5 dana. Prikladni bolesnici trebali su biti podvrgnuti invazivnom postupku (postupci s niskim rizikom od krvarenja, poput endoskopije i kolonoskopije (60,8%), umjerenim rizikom od krvarenja, poput biopsije jetre ili kemoembolizacije za HCC (17,2%), ili postupci s visokim rizikom od krvarenja, poput stomatoloških postupaka i radiofrekvencijske ablacije (22,1%) od 5 do 8 dana nakon zadnje doze lijeka. Populacija bolesnika je bila slična među skupinama s niskom i visokom početnom vrijednošću broja trombocita, a sastojala se od 66% muškaraca i 35% žena, s medijanom dobi 58 godina, te 61% bijelaca, 34% azijata i 3% crnaca. Ukupno je 24,8% bolesnika bilo ≥ 65 godina, 4,6% ≥ 75 godina, a samo 1 (0,2%) ≥ 85 godina. MELD rezultati u bolesnika su se kretali od < 10 (37,5%), od 10 do 14 (46,3%) i od > 14 do < 24 (16,2%) te uključivali bolesnike s CTP (*Child-Turcotte-Pugh*) A (56,4%), B (38,1%), i C (5,6%).

U ispitivanju ADAPT-1 randomiziran je ukupno 231 bolesnik, od čega 149 bolesnika u skupinu koja je uzimala avatrombopag, a 82 bolesnika u placebo skupinu. U skupini s niskom početnom vrijednošću broja trombocita srednja početna vrijednost broja trombocita za skupinu liječenu avatrombopagom je bila $31,1 \times 10^9/L$, a za bolesnike liječene placebom $30,7 \times 10^9/L$. U skupini s visokom početnom vrijednošću broja trombocita srednja početna vrijednost broja trombocita za skupinu liječenu avatrombopagom je bila $44,3 \times 10^9/L$, a za bolesnike liječene placebom $44,9 \times 10^9/L$.

U ispitivanju ADAPT-2 randomizirana su ukupno 204 bolesnika, od čega 128 bolesnika u skupinu koja je uzimala avatrombopag, a 76 bolesnika u placebo skupinu. U skupini s niskom početnom vrijednošću broja trombocita srednja početna vrijednost broja trombocita za skupinu liječenu avatrombopagom je bila $32,7 \times 10^9/L$, a za bolesnike liječene placebom $32,5 \times 10^9/L$. U skupini s visokom početnom vrijednošću broja trombocita srednja početna vrijednost broja trombocita za skupinu liječenu avatrombopagom je bila $44,3 \times 10^9/L$, a za bolesnike liječene placebom $44,5 \times 10^9/L$.

Bolesnici s odgovorom definirani su kao bolesnici kojima nije trebala transfuzija trombocita niti bilo kakav drugi postupak za terapiju spasa (*rescue*) zbog krvarenja nakon randomizacije i do 7 dana nakon nekog od zakazanih postupaka. Rezultati su prikazani u Tablici 5.

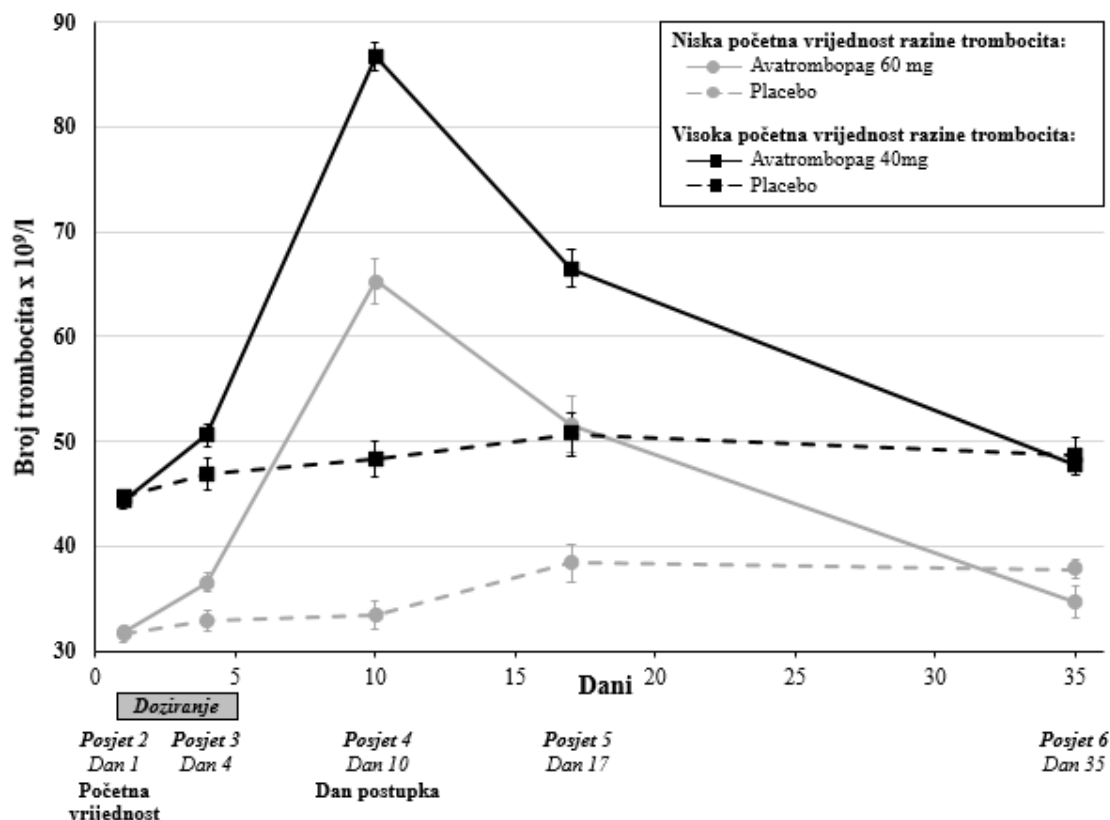
Tablica 5: Rezultati djelotvornosti za kohorte prema početnoj vrijednosti broja trombocita i terapijske skupine – ispitivanja ADAPT-1 i ADAPT-2

Kohorta s niskom početnom vrijednošću broja trombocita ($< 40 \times 10^9/L$)				
Kategorija	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Udio ispitanika kojima nije potrebna transfuzija trombocita niti bilo koji drugi postupak kao terapija spasa pri krvarenju				
Bolesnici s odgovorom <i>95% CI^a</i>	23% (11, 35)	66% (56, 75)	35% (21, 49)	69% (58, 79)
P vrijednost^b	< 0,0001		0,0006	
Udio ispitanika koji su postigli broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$ na dan postupka				
Bolesnici s odgovorom <i>95% CI^a</i>	4% (0, 10)	69% (59, 79)	7% (0, 15)	67% (56, 78)
P vrijednost^b	< 0,0001		< 0,0001	
Promjena u broju trombocita od početne vrijednosti do dana postupka				
Srednja vrijednost (SD) $\times 10^9/L$	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Medijan $\times 10^9/L$	0,5	28,3	0,5	28,0
P vrijednost^c	< 0,0001		< 0,0001	

Skupina s visokom početnom vrijednosti broja trombocita (≥ 40 do $< 50 \times 10^9/L$)				
Kategorija	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopa g 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopa g 40 mg (n = 58)
Udio ispitanika kojima nije potrebna transfuzija trombocita niti bilo koji drugi postupak kao terapija spasa pri krvarenju				
Bolesnici s odgovorom <i>95% CI^a</i>	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)	88% (80, 96)
P vrijednost ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Udio ispitanika koji su postigli broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$ na dan postupka				
Bolesnici s odgovorom <i>95% CI^a</i>	21% (7, 34)	88% (80, 96)	39% (23, 56)	93% (87, 100)
P vrijednost ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Promjena u broju trombocita od početne vrijednosti do dana postupka				
Srednja vrijednost (SD) $\times 10^9/L$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Medijan $\times 10^9/L$	0,0	33,0	3,3	41,3
P vrijednost ^c	< 0,0001		< 0,0001	
a Dvostrani interval pouzdanosti od 95% utemeljen na normalnoj aproksimaciji. b Cochran-Mantel-Haenszelov test. c Wilcoxonov test sume rangova (engl. <i>Wilcoxon Rank Sum test</i>).				

Izmjereno je povećanje broja trombocita u obje skupine liječene avatrombopagom tijekom vremena, počevši od 4. dana nakon doziranja, koje je doseglo vrhunac na 10.-13. dan, a zatim se vratilo na vrijednosti slične početnim vrijednostima na 35. dan (Slika 1); srednja vrijednost broja trombocita je ostala veća od ili jednaka $50 \times 10^9/L$ na 17. dan (Posjet 5).

Slika 1: Srednja vrijednost broja trombocita (+/- standardna pogreška) od početka doziranja prikazano po danima, za kohorte prema početnoj vrijednosti broja trombocita i terapijske skupine, s objedinjenim podacima iz ispitivanja ADAPT-1 i ADAPT-2



Djelotvornost avatrombopaga je bila slična u raznim podskupinama za objedinjenu populaciju ispitivanja faze 3 (ADAPT-1 i ADAPT-2). Udio ispitanika kojima nije bila potrebna transfuzija trombocita ili neki drugi postupak za terapiju spasa zbog krvarenja bio je općenito sličan u svim podskupinama.

Ispitivanja kod kronične imunosne trombocitopenije

Djelotvornost Dopteleta u odraslih bolesnika s kroničnom imunosnom trombocitopenijom procijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 (Ispitivanje 302). Bolesnici su prethodno primali jednu ili više terapija za kroničnu imunosnu trombocitopeniju te su prilikom probira i na početku ispitivanja imali prosječan broj trombocita $< 30 \times 10^9/L$. Bolesnici su bili centralno stratificirani s obzirom na splenektomiju, početni broj trombocita (≤ 15 ili $> 15 \times 10^9/L$) i istodobnu primjenu lijeka za kroničnu imunosnu trombocitopeniju, a zatim randomizirani (2:1) u skupinu koja je primala avatrombopag ili skupinu koja je primala placebo tijekom 6 mjeseci. Bolesnici su primali početnu dozu od 20 mg jednom dnevno, s time da su doze kasnije titrirane na temelju odgovora trombocita.

Nadalje, bolesnici su mogli postupno smanjivati istodobno uzimane lijekove za ITP i dobiti terapiju za brzo ublažavanje simptoma (*rescue therapy*) u skladu s lokalnim standardima zdravstvene skrbi. Više od polovice bolesnika u svakoj terapijskoj skupini imalo je ≥ 3 prethodne terapije za ITP, a splenektomija je prethodno učinjena u 29% bolesnika koji su primali placebo i 34% bolesnika koji su primali avatrombopag.

Randomizirano je 49 bolesnika, 32 u skupinu koja je primala avatrombopag i 17 u skupinu koja je primala placebo, a obje terapijske skupine imale su sličnu srednju vrijednost [SD] početnog broja trombocita $(14,1 [8,6] \times 10^9/L$ odnosno $12,7 [7,8] \times 10^9/L)$. Medijan dobi bio je 44 godine, 63% bile su žene, a 94% su bili bijelci, 4% Azijati i 2% crnci. Ukupno je 8,2% bolesnika bilo u dobi ≥ 65 godina, a

nijedan bolesnik nije bio u dobi ≥ 75 godina. Medijan trajanja izloženosti iznosio je 26 tjedana za bolesnike liječene avatrombopagom i 6 tjedana za bolesnike koji su primali placebo. Primarni ishod djelotvornosti u ovom ispitivanju bio je kumulativni broj tjedana u kojima je broj trombocita bio $\geq 50 \times 10^9/L$ tijekom tog 6-mjesečnog razdoblja liječenja bez primjene terapije za brzo ublažavanje simptoma. Bolesnici liječeni avatrombopagom imali su broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$ bez primjene terapije za brzo ublažavanje simptoma dulje nego bolesnici koji su primali placebo (medijan 12,4 [0; 25] naspram 0 [0; 2] tjedana, $p < 0,0001$) (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6: Kumulativni broj tjedana odgovora trombocita – Ispitivanje 302

Primarni ishod djelotvornosti	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Kumulativni broj tjedana s odgovorom trombocita*		
Srednja vrijednost (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Medijan	12,4	0,0
Min, Maks	0; 25	0; 2
p-vrijednost Wilcoxonovog testa sume rangova	< 0,0001	

* Kumulativni broj tjedana odgovora trombocita definiran je kao ukupni broj tjedana u kojima je broj trombocita bio $\geq 50 \times 10^9/L$ tijekom 6 mjeseci liječenja bez primjene lijekova za brzo ublažavanje simptoma.

Nadalje, u skupini liječenoj avatrombopagom veći je udio bolesnika 8. dana imao broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$ nego u skupini koja je primala placebo (21/32; 66% naspram 0/17; 0,0%; 95% CI (47, 86); $p < 0,0001$). Iako je na početku ispitivanja malo ispitanika primalo istodobno primjenjivane lijekove za ITP, u skupini liječenoj avatrombopagom veći je udio bolesnika smanjio uzimanje istodobno primjenjivanih lijekova za ITP od početka liječenja u odnosu na bolesnike u skupini koja je primala placebo (5/15; 33% naspram 0/7; 0,0%; 95% CI (12, 62); $p = 0,1348$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Doptelet u svim podskupinama pedijatrijske populacije s trombocitopenijom kao posljedicom bolesti jetre (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Profili koncentracija-vrijeme u plazmi su za peroralno primjenjen avatrombopag okarakterizirani kratkom odgodom (0,5 – 0,75 sati) i vrhuncem izloženosti 6 – 8 sati nakon doze. U farmakokinetičkom ispitivanju višekratnog doziranja u zdravih dobrovoljaca, stanje dinamičke ravnoteže postignuto do 5. dana doziranja. Otvorena, randomizirana, ukrižena ispitivanja replikativnog dizajna provedena su u zdravih ispitanika kako bi se procijenio učinak hrane s visokim udjelom masnoća i hrane s niskim udjelom masnoća na bioraspoloživost te farmakokinetičku varijabilnost avatrombopaga. Uzimanje s bilo kojom vrstom hrane nije imalo nikakav klinički značajan učinak na stopu (C_{max}) ili opseg (AUC) izloženosti avatrombopagu. No došlo je do značajnog smanjenja (za oko 50%) interindividualno i intraindividualno u varijabilnosti AUC-a i C_{max} avatrombopaga kad se uzima zajedno s hranom (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

Interakcije s hranom

Istodobna primjena avatrombopaga i hrane s visokim ili hrane s niskim udjelom masnoća nije dovela do klinički značajnih promjena u stopi ili opsegu apsorpcije avatrombopaga. No istodobna primjena avatrombopaga i hrane bilo s visokim ili niskim udjelom masnoća je smanjila farmakokinetičku varijabilnost avatrombopaga interindividualno i intraindividualno za približno 50%. Stoga se preporučuje uzimanje avatrombopaga s hranom (vidi dio 4.2).

Distribucija

In vitro ispitivanja upućuju na to kako se avatrombopag jako vezuje na proteine ljudske plazme (> 96%). Prividni volumen distribucije avatrombopaga u bolesnika s trombocitopenijom i kroničnom bolešću jetre temeljen na farmakokinetičkoj analizi populacije je približno 180 L, dok je prividni volumen distribucije u bolesnika s kroničnom imunosnom trombocitopenijom približno 235 L, što upućuje na to da se avatrombopag opsežno distribuira.

Biotransformacija

Oksidativni metabolizam avatrombopaga se uglavnom posreduje preko CYP2C9 i CYP3A4. Avatrombopag je supstrat za transport posredovan p-glikoproteinom (Pgp), iako se ne očekuju klinički značajne razlike u povećanju broja trombocita kada se avatrombopag primjenjuje zajedno sa snažnim inhibitorom Pgp-a. Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne očekuje se ni da će drugi transportni proteini (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 i OAT3) igrati važnu ulogu u dispoziciji avatrombopaga.

Tablica 7: Interakcije s lijekovima: Promjene u farmakokinetici avatrombopaga u prisutnosti drugog, istodobno primijenjenog lijeka

Istodobno primijenjeni lijek *	Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [90% CI] PK-a avatrombopaga s/bez istodobno primijenjenog lijeka (bez učinka = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{maks}
Snažni inhibitor CYP3A		
Itrakonazol	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Umjereni CYP3A i CYP2C9 inhibitor		
Flukonazol	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
Umjereni CYP2C9 i snažni CYP3A induktor		
Rifampin	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
Pgp inhibitor		
Ciklosporin	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
Pgp i umjereni CYP3A inhibitor		
Verapamil	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

* u stanju dinamičke ravnoteže, osim za ciklosporin koji je primijenjen u jednoj dozi

Učinak avatrombopaga

Avatrombopag ne inhibira CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A, ne inducira CYP1A, CYP2B6, CYP2C i CYP3A i slabo inducira CYP2C8 i CYP2C9 *in vitro*.

Avatrombopag inhibira OAT (engl. *organic anion transporter*) 1 i 3 te BCRP (engl., *breast cancer resistance protein*) ali ne i OATP (engl. *organic anion transporter polypeptide*) 1B1 i 1B3 ni OCT (engl. *organic cation transporter*) 2 *in vitro*.

Učinci transportnih proteina

Avatrombopag je supstrat za transport posredovan p-glikoproteinom (Pgp) (vidjeti Tablicu 7). Avatrombopag nije supstrat za OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 i OAT3.

Eliminacija

Dominantan put izlučivanja avatrombopaga je putem stolice. Nakon primjene jedne doze ¹⁴C avatrombopaga od 20 mg u zdravih muških dobrovoljaca, 88% doze se izlučilo u stolici, a 6% u urinu. Od 88% u stolici izlučene tvari lijeka, 77% su činili nepromijenjeni lijek (34%) i 4-hidroksi-metabolit (44%). Nisu pronađeni metaboliti avatrombopaga u plazmi.

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije avatrombopaga iz plazme (%CV) je približno 19 sati (19%). Srednja vrijednost (%CV) klirensa avatrombopaga se procjenjuje na 6,9 l/h (29%).

Linearnost

Avatrombopag je pokazao farmakokinetiku proporcionalnu dozi nakon jedne doze od 10 mg (0,5-struka vrijednost najmanje odobrene doza) do 80 mg (1,3-struka vrijednost najviše preporučene doze).

Posebne populacije

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza koncentracije avatrombopaga u plazmi u kliničkim ispitivanjima u zdravih ispitanika i bolesnika s trombocitopenijom nastalom zbog kronične bolesti jetre ili zdravih ispitanika i bolesnika s ITP-om, što je uključivalo 11% (84/787) odnosno 4% (24/577) ispitivane populacije ≥ 65 godina, upućuje na to kako na izlaganje avatrombopagu ne utječe dob (vidi dio 4.2).

Rasne ili etničke skupine

Farmakokinetička analiza populacije vezano uz koncentracije avatrombopaga u plazmi iz kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika, bolesnika s trombocitopenijom zbog kronične bolesti jetre i bolesnika s ITP-om pokazala je kako su izloženosti avatrombopagu bile slične kod svih ispitanih rasa.

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja u ljudi su pokazala kako izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije nepromijenjenog avatrombopaga ni njegova metabolita. Na temelju poznatog metaboličkog profila avatrombopaga i činjenice da se samo 6% doze izlučuje u urinu, smatra se kako je vjerojatnost učinka oštećenja bubrega na farmakokinetiku avatrombopaga vrlo mala (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Populacijska farmakokinetička analiza avatrombopaga u zdravih ispitanika i bolesnika s trombocitopenijom uzrokovanom kroničnom bolešću jetre je ukazala na sličnu izloženost u zdravih ispitanika i ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL ≥ 30 mL/min, CockcroftGault).

Farmakokinetika i farmakodinamika avatrombopaga nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCL < 30 mL/min, CockcroftGault), uključujući bolesnike kojima je potrebna hemodijaliza.

Oštećenje funkcije jetre

Populacijska farmakokinetička analiza je procjenjivala izloženost avatrombopagu u plazmi u bolesnika s blagim do srednje teškim oštećenjem jetre na temelju rezultata modela za završni stadij bolesti jetre (MELD) i rezultata prema Child-Turcotte-Pugh klasifikaciji. Nisu uočene klinički značajne razlike u izloženosti avatrombopagu u bolesnika s rezultatima prema ChildTurcottePugh klasifikaciji (raspon = od 5 do 12) i MELD rezultatima (raspon = od 4 do 23) nasuprot zdravim ispitanicima. Izloženost avatrombopagu u plazmi je bila usporediva u bolesnika s kroničnom bolešću jetre uzrokovanom virusnim hepatitisom (n = 242), nealkoholnim steatohepatitisom (n = 45) i alkoholnom bolešću jetre (n = 49) u pivotalnim ispitivanjima faze 3, ali također usporediva i s onom u zdravih ispitanika (n = 391). Zbog ograničenih dostupnih informacija, avatrombopag se smije koristiti samo u bolesnika s Child Pugh stupnjem C kada je očekivana korist veća od očekivanih rizika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Avatrombopag ne potiče proizvodnju trombocita u miševa, štakora, majmuna ni pasa zbog specifičnosti jedinstvenog TPO receptora. Stoga podaci iz ovih ispitivanja na životinjama nisu potpuni model mogućih nuspojava povezanih s povećanjem broja trombocita uzrokovanog primjenom avatrombopaga u ljudi.

Učinci su u nekliničkim ispitivanjima uočeni samo pri izloženosti koja se smatra dovoljno većom u odnosu na maksimalnu izloženost u ljudi, ukazujući na malu relevantnost za kliničku primjenu. Primarna toksičnost avatrombopaga u pivotalnim ispitivanjima ponavljano doziranja bila je želučana toksičnost pri visokim dozama uz odgovarajuće sigurnosne margine u usporedbi s izloženošću maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude; ovi su učinci bili reverzibilni čak i u ispitivanjima kronične toksičnosti.

Kancerogeneza

U dvogodišnjim ispitivanjima kancerogeničnosti u miševa i štakora pojavili su se želučani tumori neuroendokrinih stanica (stanice nalik na enterokromafine, ECL stanice) (karcinoidi) u trbuhu pri visokim dozama. Smatralo se da su želučani karcinoidi vjerojatno nastali zbog produžene hipergastrinemije uočene u ispitivanjima toksičnosti. Želučani karcinoidi u glodavaca povezani s hipergastrinemijom se općenito smatraju niskog rizika ili važnosti za ljude.

Avatrombopag nije bio mutagen u *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije (AMES), niti klastogen u *in vitro* testu kromosomskih aberacija ljudskih limfocita niti u *in vivo* mikronukleus testu koštane srži štakora.

Toksikologija i/ili farmakologija u životinja

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza tijekom 4 tjedna ili dulje, želučane lezije povezane s liječenjem su uočene u miševa, štakora i makaki majmuna. U ovih vrsta je avatrombopag bio povezan s histopatološkim promjenama u sluznici fundusa žljezdanog želuca, koje karakteriziraju degeneracija žljezdanog epitela sa smanjenjem broja zrelih parijetalnih stanica. Ovaj učinak nije bio povezan s upalnim odgovorom ni bilo kojim dokazom erozije ili stvaranja ulkusa. Težina želučanih lezija ovisila je o dozi i trajanju primjene avatrombopaga te je pokazala jasan trend prema reverzibilnosti tijekom razdoblja oporavka. Izloženosti (AUC) pri dozama koje nisu pokazale želučane lezije u raznih vrsta bile su od 3 do 33 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (MRHD).

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Avatrombopag nije utjecao na plodnost ni rani embrionalni razvoj u mužjaka štakora pri 22-strukim vrijednostima izloženosti niti u ženki štakora pri 114-strukim vrijednostima izloženosti (AUC) postignute u bolesnika pri preporučenoj dozi od 60 mg jednom dnevno.

Izlučivanje u mlijeku

Avatrombopag je bio prisutan u mlijeku štakora nakon peroralne primjene radioaktivno označenog avatrombopaga. Farmakokinetički parametri avatrombopaga u mlijeku bili su slični onima u plazmi uz omjer izlaganja radioaktivnosti povezanog s avatrombopagom (mlijeko prema plazmi) od 0,94.

Ispitivanja na mladim životinjama

U 10-tjednom toksikološkom ispitivanju na mladim štakorima, avatrombopag je bio primjenjivan u dozama u rasponu od 20 do 300 mg/kg na dan. Nije bilo mortaliteta povezanog s ispitivanim lijekom niti kliničkih znakova pri dozama do 300 mg/kg na dan. U želucu je došlo do degeneracije ovisne o dozi, regenerativne hiperplazije i atrofije žljezdanog epitela pri dozama od 100 i 300 mg/kg na dan; izloženost u mužjaka štakora pri dozi od 100 mg/kg na dan bila je 14 puta veća od AUC-a u bolesnika

pri maksimalnoj preporučenoj dozi od 60 mg jednom dnevno. Avatrombopag nije uzrokovao želučane promjene u mladim mužjaka štakora kod izloženosti 7 puta većoj od AUC-a opaženog u bolesnika pri maksimalnoj preporučenoj dozi od 60 mg jednom dnevno. Bila je opažena i veća učestalost postojanja fokalne mineralizacije u bubrezima ženki pri dozama od 300 mg/kg na dan (izloženost ženki štakora na temelju AUC-a bila je 50 puta veća od izloženosti u ljudi pri dnevnoj dozi od 60 mg).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Laktoza hidrat

Mikrokristalična celuloza (E460(i))

Krosповidon vrsta B (E1202)

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

Poli(vinilni alkohol) (E1203)

Talk (E553b)

Makrogol 3350 (E1521)

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (poliamidni i polivinilkloridni laminarni aluminijski film s folijom za protiskivanje od aluminijske i polietilentereftalata) koji sadrži 10 ili 15 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži jedan blister s 10 ili 15 filmom obloženih tableta ili dva blistera s 15 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1373/001

EU/1/19/1373/002

EU/1/19/1373/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORANNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornogih za puštanje serije lijeka u promet

Cilatus Manufacturing Services Limited
Regus House
Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
D02 HW77
Irska

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
Stockholm
112 51
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Doptelet 20 mg filmom obložene tablete
avatrombopag

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg avatrombopaga u obliku avatrombopagmaleata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
15 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1373/001
EU/1/19/1373/002
EU/1/19/1373/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Doptelet 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Doptelet 20 mg tablete
avatrombopag

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Doptelet 20 mg filmom obložene tablete avatrombopag

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Doptelet i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Doptelet
3. Kako uzimati Doptelet
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Doptelet
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Doptelet i za što se koristi

Doptelet sadrži djelatnu tvar pod nazivom avatrombopag. On pripada skupini lijekova koji se nazivaju agonisti receptora trombopoetina.

Doptelet se koristi u odraslih osoba s kroničnom bolešću jetre za liječenje niskog broja trombocita (stanje zvano trombocitopenija) prije podvrgavanja medicinskom postupku u kojem postoji rizik od krvarenja.

Doptelet se primjenjuje za liječenje odraslih osoba s niskim brojem trombocita (krvnih pločica) uzrokovanim primarnom kroničnom imunom trombocitopenijom (ITP) kad prethodno liječenje ITP-a (lijekovima poput kortikosteroida ili imunoglobulina) nije imalo dovoljan učinak. Doptelet djeluje tako što pomaže povećati broj trombocita u krvi. Trombociti su krvne stanice koje pomažu u zgrušavanju krvi, pa time smanjuju ili sprječavaju krvarenje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Doptelet

Nemojte uzimati Doptelet

- ako ste alergični na avatrombopag ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako niste sigurni, prije uzimanja Dopteleta razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Doptelet ako:

- kod Vas postoji rizik od stvaranja krvnih ugrušaka u venama ili arterijama ili ako su članovi vaše obitelji imali ugruške
- imate drugu bolest krvi poznatu kao mijelodisplastični sindrom (MDS); uzimanje Dopteleta može pogoršati MDS.

Rizik od **krvnih ugrušaka može rasti** kako starite ili ako:

- ste morali dugo boraviti u krevetu
- imate rak
- uzimate kontracepcijsku pilulu ili nadomjesnu hormonsku terapiju
- ste nedavno operirani ili se ozlijedili
- ste izrazito prekomjerne tjelesne težine
- pušite
- imate uznapredovalu kroničnu bolest jetre.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni, prije uzimanja Dopteleta razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Krvne pretrage za broj trombocita

Ako prestanete uzimati Doptelet, broj trombocita vjerojatno će Vam se smanjiti na razinu kao prije liječenja ili još nižu, uz rizik od krvarenja. To se može dogoditi u roku od nekoliko dana. Zato će Vam se broj trombocita pratiti, a liječnik će razgovarati s Vama o odgovarajućim mjerama opreza.

Pretrage za pregled koštane srži

U osoba koje imaju problema s koštanom srži, lijekovi kao što je Doptelet mogu pogoršati te probleme. Znakovi promjena u koštanoj srži mogu se pokazati kao poremećeni nalazi krvnih pretraga. Tijekom liječenja Dopteletom liječnik može provesti i pretragu kojom će Vam izravno provjeriti koštanu srž.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati Doptelet osobama mlađim od 18 godina. Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u toj dobnoj skupini nisu poznate.

Drugi lijekovi i Doptelet

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako uzimate druge lijekove za ITP, možda ćete ih trebati uzimati u manjoj dozi ili ćete ih morati prestati uzimati dok uzimate Doptelet.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Doptelet se ne preporučuje tijekom trudnoće ili u žena koje mogu zanijeti, a ne koriste kontracepciju.

Ako dojite, zatražite savjet svog liječnika ili ljekarnika prije uzimanja Dopteleta. Ovaj se lijek može prenijeti u majčino mlijeko. Vaš će Vam liječnik pomoći odlučiti jesu li koristi od dojenja veće od mogućeg rizika za Vaše dijete dok dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Doptelet utjecati na Vašu sposobnost vožnje automobila ili bicikla, odnosno korištenja strojeva ili alata.

Doptelet sadrži laktozu

Doptelet sadrži laktozu (vrsta šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Doptelet

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako imate kroničnu bolest jetre i nizak broj trombocita, termin za postupak kojem se trebate podvrgnuti mora biti unutar 5 do 8 dana od zadnje doze Dopteleta.

Ako imate kroničnu imunosnu trombocitopeniju, liječnik će Vam reći koliko Dopteleta da uzimate i koliko često da ga uzimate.

Koliko uzeti

Ako imate kroničnu bolest jetre i određen Vam je termin za invazivni postupak

- Doptelet je dostupan u tabletama od 20 mg. Uobičajena preporučena doza je 40 mg (2 tablete) ili 60 mg (3 tablete) svakog dana, 5 dana za redom.
- Vaša će doza ovisiti o broju trombocita.
- Vaš će Vam liječnik ili ljekarnik reći koliko tableta trebate uzeti i kada.

Ako imate kroničnu imunosnu trombocitopeniju

- Uobičajena preporučena početna doza je 20 mg (1 tableta) na dan. Ako uzimate neke druge lijekove, možda će Vam trebati drugačija početna doza.
- Liječnik ili ljekarnik reći će Vam koliko tableta da uzimate i kada da ih uzimate.
- Liječnik će Vam redovito pratiti broj trombocita i prema potrebi prilagoditi dozu.

Uzimanje ovog lijeka

- Tablete progutajte cijele, a uzimajte ih s hranom i u isto vrijeme svaki dan koji uzimate Doptelet.

Ako imate kroničnu bolest jetre i nizak broj trombocita

- Počnite uzimati Doptelet 10 do 13 dana prije planiranog medicinskog postupka.
- Liječnik ili ljekarnik reći će Vam koliko tableta da uzimate i kada da ih uzimate.

Ako imate kroničnu imunosnu trombocitopeniju

- Liječnik ili ljekarnik reći će Vam koliko tableta da uzimate i kada da ih uzimate.

Ako uzmete više Dopteleta nego što ste trebali

- Odmah razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom.

Ako ste zaboravili uzeti Doptelet

- Propuštenu dozu uzmite čim se sjetite, a sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Doptelet

Doptelet uzimajte onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik. Nemojte prestati uzimati Doptelet osim ako Vam tako ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od niže navedenih nuspojava, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Sljedeće nuspojave povezane s liječenjem Dopteletom zabilježene su u odraslih bolesnika s kroničnom bolešću jetre:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- osjećaj umora

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nizak broj crvenih krvnih zrnaca (anemija)
- krvni ugrušak u portalnoj veni (krvna žila koja prenosi krv od crijeva do jetre) koji može dovesti do pojave bolova ili oticanja u gornjem dijelu trbuha
- bol u kostima
- bol u mišićima
- vrućica

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije, uključujući oticanje lica, oticanje jezika i promjene na koži, kao što su osip i svrbež

Sljedeće nuspojave povezane s liječenjem Dopteletom zabilježene su u odraslih bolesnika s primarnom kroničnom imunom trombocitopenijom:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj umora
- glavobolja

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol u leđima, bol u mišićima, bol u zglobovima, bol u rukama ili nogama
- nelagoda ili bol u kostima, mišićima, ligamentima, tetivama i žilcima
- mučnina, proljev, povraćanje, bol u trbuhu, vjetrovi u probavnom sustavu
- omaglica, nelagoda u glavi, migrena
- smanjen apetit
- slabost
- krvarenje iz nosa
- kožni osip, svrbež, akne, crvene mrlje na koži
- osjećaj trnaca, bockanja ili utrnulosti
- povećana slezena
- nedostatak zraka
- povišen krvni tlak
- sklonost pojavi modrica ili krvarenju (nizak broj trombocita)

Česte nuspojave koje se mogu pokazati u nalazima krvnih pretraga

- povišene masnoće (kolesterol, trigliceridi)
- povišen ili snižen šećer u krvi (glukoza)
- povišeni jetreni enzimi (alanin aminotransferaza)
- povišena laktat dehidrogenaza
- povišen gastrin
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- povećan ili smanjen broj trombocita

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- crvenilo, oticanje i bol vene prouzročeno krvnim ugruškom
- bol, oticanje ili osjetljivost jedne noge (obično potkoljenice), s toplom kožom u zahvaćenom području (znakovi krvnog ugruška u dubokoj veni)
- krvni ugrušci u venama koje vode krv iz mozga
- sužavanje krvnih žila (vazokonstrikcija)

- iznenadan nedostatak zraka, osobito kad je praćen oštrim bolom u prsnom košu i/ili ubrzanim disanjem, što mogu biti znakovi krvnog ugruška u plućima
- začepljenje ili suženje vene koja vodi krv u jetru
- moždani udar ili mini moždani udar
- srčani udar
- nepravilan rad srca
- hemoroidi
- proširenje rektalnih vena
- upala (oticanje) i infekcija nosa, sinusa, grla, krajnika ili srednjeg uha (infekcija gornjih dišnih puteva)
- ožiljkavanje koštane srži
- gubitak vode ili tjelesnih tekućina (dehidracija)
- pojačan apetit, glad
- promjene raspoloženja
- abnormalno razmišljanje
- promjene u osjetu okusa, mirisa, sluha, vida
- problemi s očima uključujući nadražaj, nelagodu, svrbež, otečenost, suzenje, osjetljivost na svjetlo, zamagljen vid, oštećen vid, gubitak vida
- bol u uhu
- pojačana osjetljivost na svakodnevne zvukove
- iskašljavanje krvi
- začepljenost nosa
- bol, nelagoda ili oticanje u trbuhu
- zatvor
- podrigivanje
- vraćanje kiseline iz želuca u jednjak
- osjećaj žarenja ili bockanja u ustima
- utrnulost usta, otečen jezik, problemi s jezikom
- utrnulost
- gubitak kose
- čirevi kože
- suha koža
- tamnoljubičaste mrlje na koži (krvne žile propuštaju krv, modrice)
- prekomjerno znojenje
- promjene boje kože
- osip sa svrbežom
- nadražaj kože
- abnormalnosti zgloba
- grčevi mišića, mišićna slabost
- krv u mokraći
- obilne menstruacije
- bolnost bradavica
- bol u prsnom košu
- bol
- oticanje nogu ili ruku

Manje česte nuspojave koje se mogu pokazati u nalazima krvnih pretraga

- bakterije u krvi
- povećan broj bijelih krvnih stanica
- sniženo željezo u krvi
- povišene razine jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze), poremećeni rezultati jetrenih testova.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije, uključujući oticanje lica, oticanje jezika i promjene na koži, kao što su osip i svrbež

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Doptelet

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i svakom blisteru. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Doptelet sadrži

- Djelatna tvar je avatrombopag. Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg avatrombopaga u obliku avatrombopagmaleata.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: laktoza hidrat (vidjeti dio 2. „Doptelet sadrži laktozu”), mikrokristalična celuloza [E460(i)]; krosповidon vrsta B [E1202]; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni [E551]; magnezijev stearat [E470b].
Film ovojnica: poli(vinilni alkohol) [E1203]; talk [E553b]; makrogol 3350 [E1521]; titanijev dioksid [E171]; željezov oksid, žuti [E172].

Kako Doptelet izgleda i sadržaj pakiranja

Doptelet 20 mg filmom obložene tablete su svijetlo žute, okrugle tablete zaobljene na gornjoj i donjoj strani, s utisnutom oznakom „AVA” na jednoj strani i „20” na drugoj.

Tablete se isporučuju u kutijama koje sadrže po jedan ili dva aluminijska blistera. Svaki blister sadrži 10 ili 15 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Švedska

Proizvođač

Cilatus Manufacturing Services Limited
Regus House
Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
D02 HW77
Irska

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
Stockholm
112 51
Švedska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za avatrombopag, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz kliničkog(ih) ispitivanja i spontanijh prijava reakcija preosjetljivosti, PRAC smatra da za uzročno-posljedični odnos između avatrombopaga i preosjetljivosti postoji barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže avatrombopag moraju biti izmijenjene sukladno tome.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za avatrombopag, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) avatrombopag nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.